

cited reference 2

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-089585

(43)Date of publication of application : 09.04.1996

(51)Int.Cl.

A61M 29/00

(21)Application number : 07-262490

(71)Applicant : MEDTRONIC INC

(22)Date of filing : 14.08.1995

(72)Inventor : DINH THOMAS Q

TUOH RONALD J

SCHWARTZ ROBERT S

(30)Priority

Priority number : 94 308785 Priority date : 15.08.1994 Priority country : US

(54) PRODUCTION OF MEDICINE ELUTION STENT, SUPPLY OF CURING SUBSTANCE INTO HUMAN BODY CAVITY AND MEDICINE ELUTION STENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a suitable apparatus for dosing a medicine for treating restriature by arranging a first layer that is a solid composite of a polymer and curing substance covering the surface of a cylindrical stent body, and arranging a fibrin layer as a second layer on the solid composite layer.

SOLUTION: A catheter 10 has balloon 15 with a stent 20 thereon, the stent 20 has a deformable metal part 22 that is coated with fibrin 24. The first layer is prepared by adding a liquid containing a solvent, a polymer dissolved in the solvent, and curing materials dispersed in the solvent into the constitution elements of a stent 20, evaporating the solvent to form a composite of polymer and curing materials covering the surface of the stent 20, and then forming a fibrin layer on the composite layer to prepare the second layer. As the polymer closely contacts with the medicine contained in the inner stent institution, the medicine can be kept in the stent 20 during the time when the stent 20 is expanded owing to its elastic property.



(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-89585

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

A 61 M 29/00

識別記号

庁内登録番号

FI

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数37 FID (全13頁)

(21) 出願番号 特願平7-262490

(22) 出願日 平成7年(1995)9月14日

(31) 優先権主張番号 08/306,785

(32) 優先日 1994年9月15日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591007894

メドトロニック インコーポレーテッド  
MEDTRONIC, INCORPORATEDアメリカ合衆国 ミネソタ州 65432 ミ  
ネアポリス ノース イースト セントラ  
ル アベニュー 7000

(72) 発明者 トーマス キュー、ディン

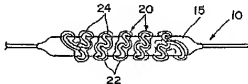
アメリカ合衆国 ミネソタ州 65432 ミ  
ネトンカ ベーカー ロード 5319

(74) 代理人 弁理士 小林 十四雄 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤溶出ステント製造方法、治療物質の人体腔への供給方法及び薬剤溶出ステント

(57) 【要約】

【課題】 フィブリンと溶出可能な薬剤を含んでいる  
管腔内のステントで再狭窄の処理を可能とする。【解決手段】 カテーテル10は、ステント20が配  
されたバルーン15を有し、ステント20は、フィブリ  
ン24をコーティングした変形可能金属部分22を有す  
る。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 以下のステップを含む血管内の薬液溶出ステント製造方法。

(a) ねね円柱状のステント本体を用意し、(b) ステント本体にポリマーと治療物質の固形の合成物である第 1 の層を設け、そして (c) 合成物上のフィブリン層として第 2 の層を設ける。

【請求項 2】 上記第 1 の層が、以下のステップによって設けられる請求項 1 の方法。

(a) 溶媒、溶媒に溶解されたポリマー、及び溶媒で分散した治療物質を含む溶液をステント本体に供給し、そして (b) 上記溶液をポリマーと治療物質の合成物を形成するために蒸発させる。

【請求項 3】 上記溶液をスプレーして供給する請求項 2 の方法。

【請求項 4】 上記溶液は、供給と乾燥を複数回繰り返して供給する請求項 2 の方法。

【請求項 5】 上記溶液中に溶解されたポリマーに対する治療物質の比が、上記複数回の供給時に可変する請求項 2 の方法。

【請求項 6】 上記ポリマーが生物学的吸収性ポリマーである請求項 2 の方法。

【請求項 7】 上記ポリマーが、ポリ(Ｌ-乳酸)、ポリ(ラクチド-コポリグリコリド)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コヒドロキシ吉草酸エステル) からのグループから選択されたものである請求項 6 の方法。

【請求項 8】 上記ポリマーが生物学的安定性のポリマーである請求項 2 の方法。

【請求項 9】 上記ポリマーが、シリコン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル単独重合体及び共重合体、アクリレート単独重合体及び共重合体、ポリエーテル及びセルロース誘導体からのグループから選択された請求項 8 の方法。

【請求項 10】 上記第 1 の層を、以下のステップによって設ける請求項 1 の方法。

(a) フィブリンノゲンを含む溶液をステント本体に供給し、(b) フィブリンノゲンを重合させるためにステント本体のフィブリンノゲンにトロンピンを供給し、そして (c) フィブリンノゲンを重合するにつれてフィブリンノゲンに治療物質を供給する。

【請求項 11】 上記第 1 の層を、以下のステップによって設ける請求項 10 の方法。

(a) ステント本体にフィブリンノゲンと分散された治療物質を含む溶液を供給し、そして (b) フィブリンノゲンを重合させるためにステント本体上のフィブリンノゲンにトロンピンを供給する。

【請求項 12】 上記治療物質が、糖質コルチコイド、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンジオペプチン、アスピリン、ＡＣＥ抑制薬、発育因子、オリゴヌクレオチド、抗血小板物質、抗凝固因子、抗血栓形成薬

剤、抗酸化薬、代謝拮抗物質、抗がん剤、抗炎症剤からのグループから選択されたものである請求項 1 の方法。

【請求項 13】 フィブリンがフィブリンノゲンとトロンピンの重合体合成物を合成物上へ成形することによって供給される請求項 1 の方法。

【請求項 14】 以下のステップを含む治療物質の人体内部への供給方法。

(a) ねね円柱状のステント本体を用意し、(b) ポリマーと治療物質の固形の合成物である第 1 の層をステント

本体に設け、(c) 合成物上にフィブリンを供給し、

(d) ステントを血管腔内で人体内部の選択された部分に挿入し、そして (e) ステントを放射状に拡大させ、人体内部に拡張させる。

【請求項 15】 上記第 1 の層が、以下のステップからなる請求項 14 の方法。

(a) 上記ステント本体に溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと溶媒で分散した治療物質を含む溶液を供給し、そして (b) 溶媒をポリマーと治療物質の合成物を形成するために蒸発させる。

【請求項 16】 上記溶液をスプレーして供給する請求項 15 の方法。

【請求項 17】 上記溶液は、供給と乾燥を複数回繰り返して供給する請求項 15 の方法。

【請求項 18】 上記溶液中に溶解されたポリマーに対する治療物質の比が、上記複数回の供給時に可変する請求項 15 の方法。

【請求項 19】 上記ポリマーが生物学的吸収性ポリマーである請求項 15 の方法。

【請求項 20】 上記ポリマーが、ポリ(Ｌ-乳酸)、ポリ(ラクチド-コポリグリコリド)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コヒドロキシ吉草酸エステル) からのグループから選択されたものである請求項 19 の方法。

【請求項 21】 上記ポリマーが生物学的安定性のポリマーである請求項 15 の方法。

【請求項 22】 上記ポリマーが、シリコン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニル単独重合体及び共重合体、アクリレート単独重合体及び共重合体、ポリエーテル及びセルロース誘導体からのグループから選択されたものである請求項 21 の方法。

【請求項 23】 上記第 1 の層を、以下のステップによって設ける請求項 21 の方法。

(a) フィブリンノゲンを含む溶液をステント本体に供給し、(b) フィブリンノゲンを重合させるためにステント本体のフィブリンノゲンにトロンピンを供給し、そして (c) フィブリンノゲンを重合するにつれて、フィブリンノゲンに治療物質を供給する。

【請求項 24】 上記第 1 の層が、以下のステップによって設けられる請求項 21 の方法。

(a) ステント本体にフィブリンノゲンと分散された治

[0001]

[0002]

【0003】再狭窄を防ぐために、金属性の脈管内ステントを、永久に冠状動脈分岐部の脈管に植入する。ステントは一般的には、血管内にカテーテルによって挿入し、血管内腔の機械的支持を行なうために動脈壁の不完全な部分と接触するように拡張する。しかしながら、再狭窄するようなステントでも生じることが発見された。またステントは、望ましくない局所的検査を引き起こすこともある。

【0004】血癌の問題に對処するために、ステントを受け入れやすい細胞が抗腫瘍因子と抗血小板凝集薬剤と共に付着した全生物地盤である。再発の問題に對処するためには、内腔腫瘍と接し続けるステントを供給することとが提案された (Dilchek, D. A. 等: Seeding of Intravascular Stents With Genetically Engineered Endothelial Cells (遺伝的に設計された内皮細胞のある血管内のステントの接種)・サーケュレーション 1989, 8, 1347~1353頁)。その実験では、細胞性の「バーザラキエンダーガール」と細胞質を除去した「ミミズ」の両方を用いた。

めにレトロウイルスで仲介された因子の転送を受けたヒツジ内臓細胞を、ステンレス鋼製のステント上に移植し、ステントを覆ったままで育成した。それゆえに細胞は血管壁に供給することができ、治療のためのプロテーゼを供給することができる。ステントによって血管壁に治療物質を供給する他の方法が、例えば国際特許出願WO/99/12779号("Intraluminal Drug Eluting Prosthesis"「腫瘍内の薬剤放出人工器具類」)及び国際特許出願WO99/013322号("Stent With Sustained")である。

5

ined Drug Delivery”「持続性薬剤供給を伴うステント」を提案されている。それらの出願は、抗血小板薬剤、抗凝固薬剤、抗微生物剤、抗炎症剤、抗物質代謝剤その他の薬剤を再狭窄の発生率を減少させるためにステントで供給することが提案されている。また酸化窒素離型剤のような他の血管再作動性剤も、使用できるとされている。

【0005】人工血管についての公知技術では、フィブリンが生物学的適応性表面を生じさせるために使用できることが広く知られている。例えば、Soldani等による論文“Biotartificial Polymers with Fibrin and Collagen”（「フィブリンのある合成ポリマーの混合物から得られた生物学的人工高分子物質とコーティング」）、International Journal of Artificial Organs（国際人工臓器ジャーナル）、第14巻、第5号、1991年では、ポリウレタンをフィブリノーゲンと併用して、トロンビンと架橋して人工血管を作っている。生体内テストについての論文で報告された人工血管は、フィブリンが組織生育を容易にし、そして急速に減少、再吸収される。また、ヨーロッパ特許出願公開第0366564号、（出願人：テルモ株式会社）は、フィブリンのような重合蛋白質から作られる人工血管、カテーテル、人工内部器官のような医療用装置を開示する。フィブリンは非常に非トロンボゲンかつ組織非適合であり、内腔を再生する細胞の一定の増殖を促進するといわれている。また、Gustl等による論文“New Biologized Polymers for Cardiovascular Applications”（「心血管用途のための新しい生物適合化ポリマー」）、Life Support Systems（生命維持システム）、第3巻、補遺1、1986年では、「生物適合化された」ポリマーは、フィブリノーゲンと合成ポリマーを混合し、トロンビンと共に架橋することによって作られ、フィブリンが生物分解して組織生育と新しい内腔形成を改良するとされている。また、Haverich等による論文で“Evaluation of Fibrin Seal in Animal Experiments”（「動物実験のフィブリンシールについての評価」）、Thoracic Cardiovascular Surgeon（胸心臓血管外科）、第30巻、第4号、第215～22頁、1982年では、フィブリンを有する人工血管の成功したシーリングを報告している。米特許出願第08/079,222号では、再狭窄の問題が血管内のステントのフィブリンの使用に言及することが開示されている。しかしながら、フィブリンをベースとするステントを供給することが望ま

6

く、ステントも薬剤供給能力を有し、薬剤を潜在的な再狭窄部位へ局所的に供給でき、そして再狭窄の初期段階で血管を処理するために、1日で薬剤を溶出し、それによって再狭窄を防ぐか制限する。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】フィブリンを含む管腔内のステントにより、再狭窄処置用の薬剤を投与するための適当な装置を実現できる。フィブリンは血液凝固の間に生ずるフィブリノーゲンの自然に生じる生物学的凝縮反応性のポリマーである。上述のように、処置部位にフィブリンを供給すると、容易に許容される生物学的凝縮反応性の表面を与えることができ、人体の治療メカニズムと共に自然の條件で相互に作用し、再狭窄を引き起こす尿管内腔の肥厚の可能性を減少させる。ステントのフィブリン基質を有する薬剤の局所的投与が、さらに再狭窄の可能性を減少させる。このことについての重要な問題は、比較的小さいフィブリンステント中の物質を治療上利用可能なようにどのように供給するかである。

【0007】これを達成するには、全体的なフィブリンステント構造の強度に影響を及ぼさないように、ポリマーと治療の物質を含む第1の層をステント本体に設ける。第1の層は、治療薬をほとんど含まないフィブリンを含む第2の層でオーバーコートする。

【0008】本発明の1つの実施形態では、溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと、溶媒に分散された治療薬剤を含む溶液を、ステントの構造要素に加え、溶媒を蒸発させる。それからフィブリンをコーティングされた構造要素に加える。下層のステント構造の薬剤と密接に接触するポリマーの包含は、薬剤がステントの膨張の間に弾力性の基質でステントに保持されることを可能とし、また、縮込み後の薬剤の投与を速くする。ステントが金属性でも高分子物質の表面を有するものでも本方法を適用できる。本方法は、非常に単純な方法でもある。なぜならば、溶液にステントを浸すか、ステントに溶液を吹きかけることのみによって適用できるからである。膜の間に乾く間に、ステントに含まれる薬剤の量は、溶液の複数の薄い膜を形成することによって容易に制御できる。全体的なコーティングは、十分深くするべきで、それによって、カテーテルによる血管内への供給用のステントの形状を大きくしないようにする。それゆえに厚みは約0.002インチ、最も好ましくは0.001インチ以下とする。コーティングの接着性と薬剤の供給レートは、適切な生物学的被吸収性あるいは生物学的安定性のポリマーの選択によって、そして溶液中のポリマーと薬剤の比によって制御できる。この方法では、糖質コルチコイド（例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン）、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンジオペプチン、アスピリン、ACE阻害薬、発育因子、オリゴヌクレオチド、より一般的には、抗血小板物質、抗凝固因子、抗有糸分裂薬、抗酸化剤、代謝拮抗物質薬剤及

び抗炎症剤のような薬剤をステントに与え、ステントの膨張の際にステントで保持し、そして制御されたレートで薬剤を溶出させることができる。放出レートは、複数の層中のポリマーに対する薬剤の比率を可変することによってさらに制御できる。

【0009】本発明の別の実施形態では、第1の層中のポリマーはステントで保持し、ポリマーとステント上の薬剤のコーティングは、フィブリノーゲンとトロンビンを経由してステント本体上に第1のフィブリン層を形成することにより達成される。一方、重合しているフィブリン層に治癒物質層を設け、そして治癒物質とフィブリンを第2のフィブリン層でオーバーコートして、フィブリン層は重合される。また、治癒物質は、ステント本体に印加されたフィブリノーゲン溶液で分散できる。それからトロンビンを、フィブリノーゲンの重合作用を達成し、かつ治癒物質を含むフィブリン凝塊を供給するために加えることができる。この方法によると、ステントによって供給する治癒物質の量は、フィブリンと治癒物質の模数の積を採用することによって制御できる。

【0010】

【発明の実施の形態及び実施例】以下本発明の実施の形態及び実施例を説明する。本発明は、フィブリンを含むステントを提供する。用語「フィブリン」は、血液凝固の間に生ずるフィブリノーゲンの自然に生じている重合体を意味する。

【0011】血液凝固はいくつかの血漿たんぱく凝固因子、即ち、組織因子（第Ⅲ因子）、カリクレイン、高分子量キニノーゲン、Ca<sup>2+</sup>及び磷脂質に加えて因子XⅡ、Ⅰ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅤⅡⅠ、ⅤⅡⅠ、Ⅴ、ⅩⅢⅠ、プロトロンビン及びフィブリノーゲンを必要とする。最終の結果物は、フィブリンの不溶性網膜重合体であり、フィブリノーゲンへのトロンビンの作用によって発生する。フィブリノーゲンはポリペプチド分子鎖の3つの対（ $\alpha 2 - \beta 2 - \gamma 2$ ）を有し、これらは共有結合的にジスルフィド結合によってリンクし、約340,000の分子量を有する。フィブリノーゲンはトロンビンによりプロテオリシスを介してフィブリンに変換される。活性化ペプチドフィブリノペプチドA（人間）は各 $\alpha$ 分子鎖のC末端から切り取られる。フィブリノペプチドB（人間）は各 $\beta$ 分子鎖のN末端から切り取られる。結果として生じるモノマーは、フィブリンのゲルに自発的に重合する。不溶性の機械的に強い形態へのフィブリン重合体のなおいその安定化には第ⅩⅡ因子による架橋を必要とする。第ⅩⅡ因子はトロンビン存在の下でCa<sup>2+</sup>によってⅩⅡⅠaに変換される。ⅩⅡⅠaはトランスグルタミナーゼ活性によりフィブリンの $\gamma$ 分子鎖を架橋し、 $\epsilon$ （ $\gamma$ -グルタミル）リジン架橋を形成する。前次的にフィブリンの $\alpha$ 分子鎖も、アミノ基転移によって架橋されるかもしれない。

い。

【0012】人体の細胞修復メカニズムの一部として、フィブリン血餅がフィブリン溶解現象に自然に従うために、植え込まれたフィブリンは急速に生物分解され得る。プラスミノゲンはフィブリン重合体の表面の上へ吸着された循環血漿たんぱくである。吸着されたプラスミノゲンは、血管の内皮から放出されたプラスミノゲン賦活物質によってプラスミンに変換される。それからプラスミンは、可溶性ペプチド断片にフィブリンを分解する。

10

【0013】フィブリンを作り、それを植え込み型の装置に形成するための方法が、以下の特許と公開出願で述べられている。Mueller等の米国特許第4,548,736号では、フィブリンは、フィブリノーゲン凝固プロテイン、例えばトロンビン、レプチナーゼあるいはアンクログジンにフィブリノーゲンを溶解することによって凝固する。好ましくは本発明のフィブリン含有ステント中のフィブリンは、Gerendas等の米国特許第3,523,807号あるいはヨーロッパ特許公開

20

第0366564号で開示されているように、植え込み型装置の機械的性質と生物学的安定性を改良するために、凝膜の間に環状の第ⅩⅡ因子とカルシウムを有する。また好ましくは、本発明中のフィブリンを形成するフィブリノーゲンとトロンビンは同じ動物かヒトからのものであり、本発明のステントは、組織交差免疫反応を避けるために植え込まれる。結果として生じるフィブリンは、150℃で2時間にもわたる熱処理も行ない、抗原性を減少あるいは除去することができる。Mueller特許では、フィブリン生成物は、重合されたフィブリノーゲンとトロンビンをフィルムに押し込むことによって製造される薄いフィブリンフィルムで存在し、水分透析膜を通して透過性によりフィルムから水分を取り除く。ヨーロッパ特許公開第0366564号では、基材（好ましくはトロンビンがフィブリノーゲンのための多孔性が高親和力を有する）は、フィブリノーゲン溶液及びトロンビン溶液と接触させる。その結果、素子の表面上のフィブリノーゲンの重合作用によってフィブリン層が形成される。この方法を適用されたフィブリンの模数の厚は、いかなる所望の肉厚のものともすることができ。あるいはGerendas特許のように、最初にフィブリンを凝固させ、そして粉末にし、水に置くと、熟した金型で所望の形状に形成する。安定性は、グルタルアルデヒドかホルムアルデヒドのような固定剤とフィブリンを接触させることによってフィブリンを形成することにより増大させることができる。フィブリンを製造、形成することについての当業者に公知の方法を本発明で使用してもよい。

30

【0014】好ましくは、Neurathetal等の米国特許第4,540,573号で述べられているようにフィブリンを作るために使用されたフィブリノーゲン

9

は、細菌フリーかつウイルスフリーのフィブリノーゲンである。フィブリノーゲンは、約10~50mg/mlの濃度、pH5.8~9.0、イオン強度約0.05~0.45の溶液で使用される。フィブリノーゲン溶液は、一般的にはタンパク質と、アルブミン、フィブロンクチン(0~300μg/mlフィブリノーゲン)、第XIII因子(0~200μg/mlフィブリノーゲン)、プラスミノーゲン(0~210μg/mlフィブリノーゲン)、抗バスキリン(0~61μg/mlフィブリノーゲン)及び抗トロンビンIII(0~150μg/mlフィブリノーゲン)のような酵素を含む。フィブリリンを作るために加えるトロンビン溶液は、一般的には1~120NIH単位/mlの濃度で、カルシウムイオンの濃度は、約0.02~0.2モルである。

【0015】好ましくは、フィブリリン中の凝固因子プロテインによる凝固の影響は、ステントの植込み後に血液とフィブリリン界面で凝固することを防ぐために、本発明のステントでそれを用いる前に中和させるべきである。例えば、重合作用後に不可逆凝固抑制剤が熱でフィブリリンを処理することによってこれは達成できる。例えば、ヒルジン、D-フェニルアルギル-ポリヒアルグニンクロロアセチルケトン(P-PACK)を使用できる。ヘパリンのような血液凝固阻剤を、凝固の可能性を減少させるために加えることもできる。凝固阻剤や抗凝固剤を伴う処理の効果を確実にするために、凝固の植込み前30分ぐらいに上述のような薬剤等を加えることが望ましい。

【0016】改良された構造強度のあるフィブリリンの所望の特性を有する材料を製造するために、高分子物質をフィブリリンと混合あるいは共重合させるために混ぜ合わせることもできる。例えば、Soldani等の論文"Bioartificial Polymeric Materials Obtained from Blends of Synthetic Polymers with Fibrin and Collagen"「フィブリリン及びコラーゲンと合成ポリマーとの混合から得られる生物学的人工高分子物質」(International Journal of Artificial Organs, 「国際人工臓器ジャーナル」第14巻、第5号、1991年)で述べられているポリウレタン材料は、適切なステント構造に吹付けることができる。適当なポリマーは、ポリ乳酸エステル、ポリヒドロキシブチレート吉草酸エステル、ポリヒドロキシブチレートコヒドロキシ吉草酸エステル等の生分解性のポリマーである。

【0017】またステントは、フィブリリンを含む多孔高分子可塑剤のシート材料で作ることもできる。例えば、メチレン-2-ピロリジンのような有機溶剤でポリエーテルウレタンを溶解させ、これによって生じるポリウレタン溶液に結晶質(溶媒で不溶な微粒子材料、食塩や糖

10

等)を混ぜ、薄膜に粒状の材料を伴う溶液を流し込み、そして粒状の材料を溶解させて取り除くために水のような第2の溶媒を印加し、それによって多孔質シートを強すことによってポリウレタンをそのようなシート材料とすることができる。それから多孔質シートを、シートの表面とシートの膨らみを占めるフィブリリン基質を作るためにトロンビンとフィブリノーゲンの溶液を加えた後に、フィブリノーゲンで細孔を満たすために、フィブリノーゲン溶液に入れる。好ましくは、シートに加えたフィブリノーゲンを細孔に入れるために、シートを真空で吸引する。

【0018】フィブリリンの形状は、成形工程によって与えることができる。例えば、Wiktorの特許特許第4,888,062号に開示されるように、混合物をほぼ同じ形状を有するステントに形成させることができる。Wiktor特許で開示されたステントを作る方法と通って、フィブリリンと共に形成したステントを、直接所望の端部開口形状の型に形成できる。

【0019】Muller等の米国特許第4,548,736号では、患者への薬剤供給のために生物学的吸収性基質のちゅう密フィブリリン組成物が開示されている。ステントに与えたフィブリリンに対する体内環境の分析や処理に有用な薬剤や他の治療物質を含ませることによって、そのようなフィブリリン組成物を本発明でも使用できる。それから薬剤、フィブリリン及びステントを、処理すべき体内腔のある部分に供給し、薬剤は、周囲の管腔組織の再狭窄の流行に影響を及ぼすために溶出させる。国際特許公開WO91/12779 "Intraluminal Drug Eluting Prosthesis" (「管腔内の薬剤溶出人工材料器具」)には、再狭窄処理に有用であると思われる薬剤の例が開示されている。それゆえに、再狭窄の処理に有用な薬剤とフィブリリンに含めることができた本発明で使用できる薬剤には、抗凝固因子薬剤、抗血小板物質薬剤、抗血栓抗物質薬剤、抗炎症性薬剤及び有糸分裂阻害薬のような薬剤を含む。また、上肢化室系薬剤のような他の血管再作動性剤も使用できる。そのような治療物質は、フィブリリンに包含させる前にマイクロカプセルに装入することができ、マイクロカプセルは、治療物質を血液や体内腔に与えるレートを制御する。フィブリリンを脱着する必要はない。Muller等の特許で述べられているように、ちゅう密フィブリリン構造は、治療物質を含むこと、及びフィブリリンからの供給レートを制御することが必要とされないからである。例えば、薬剤供給のための適当なフィブリリン基質は、フィブリノーゲンのpHを、沈殿反応を防ぐために食塩水(例えば、NaCl、CaCl等)の中でpH6.7を下まわるように調整し、マイクロカプセルを加え、トロンビンと共にフィブリノーゲンを処理し、そして生じたフィブリリンを機械的に薄膜に押し付けることによって作ることができる。本発明

11

での使用に適するマイクロカプセルは周知のものである。例えば、米国特許第4,897,268号、同第4,675,189号、同第4,542,025号、同第4,530,840号、同第4,389,330号、同第4,622,244号、同第4,464,317号、及び同第4,943,449号に開示のものを使用できる。また、Muller等の米国特許第4,548,736号に開示されたものに類似する方法では、薬剤供給に資するちゅう密フィブリン組成物を、十分に密な結晶化フィブリンを押し付けた後にフィブリンに直接薬剤を加えることによって、マイクロカプセルなしで作ることができ、薬剤の所望の溶離レートを作成できる。更に他の方法では、制御されたレートで溶出可能な薬剤を含むようにするために、溶媒、溶媒で溶解されたポリマー及び溶媒で分散された治療薬剤を含む溶液を、ステントの構造要素に印刷し、そして溶媒を蒸発させる。それからフィブリンを付着した層中のコーティングされた構造要素に加える。下層のステント構造に薬剤と密接に接触させるポリマーを含むことは、ステントの膨張の間に薬剤を弾力がある基質でステントに保持するのを可能とし、また、挿入後、薬剤の投与を遅くする。ステントが金属性にも高分子物質の表面を有するものでも本方法を適用できる。本方法は、非常に単純な方法でもある。なぜならば、溶液にステントを浸すか、ステントにへ溶液を吹きかけることのみによって適用できるからである。ステントに含まれる薬剤の量は、溶液が膜の間\*

ポリマー

ポリ(1-乳酸)

ポリ(乳酸-コグリコール酸)

ポリエーテルウレタン

シリコーン接着剤

ポリ(ヒドロキシブチレート

-コヒドロキシ辛草酸エステル)

【0021】使用されるポリマーは、生物学的吸収性あるいは生物学的安定性のポリマーである。適当な生物学的吸収性のポリマーには、ポリ(1-乳酸)、ポリ(ラクチド-グリコール酸)及びポリ(ヒドロキシブチレート-コ辛草酸エステル)を含む。適当な生物学的安定性のポリマーには、シリコーン、ポリウレタン、ポリエーテル、ビニル単重合体と共重合体、アクリレート単重合体と共重合体、ポリエーテル及びセルロース誘導体を含む。溶液中の溶解されたポリマーに対する薬剤の比は、例えば、約10:1~1:100の範囲で広く変換されることができる。フィブリンは、フィブリノーゲンとトロンビンの重合凝集物を上述のような合成物に形成することによって印加される。本発明の別の実施形態では、ポリマーとステント上の薬剤のコーティングは、治療物質を含むステント本体に第1のフィ

12

\*で乾く間に、溶液の複数の薄い膜を形成することによって容易に制御できる。カテーテルによる血管内への供給用のステントの形状を大きくしないように、金体的なコーティングは、十分に薄くすべきである。それゆえに厚みは約0.002インチ、最も好ましくは0.001インチとする。コーティングの接着力と、薬剤の供給レートは、適切な生物学的吸収性あるいは生物学的安定性のポリマーの選択によって、そして溶液中のポリマーと薬剤の比によって制御できる。この方法では、結晶化チコイド(例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン)、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンジオペプチン、アスピリン、ACE抑制薬、発育因子、オリゴヌクレオチド、より一般的には、抗血小板物質、抗凝固因子、抗有糸分裂薬、抗癌薬、代謝性調節剤及び抗炎症剤のような薬剤をステントに適用し、ステントの膨張の間にステントで保持し、そして制御されたレートで薬剤を溶出させることができる。放出レートは、複数の層中のポリマーに対する薬剤の比率を変換することによってさらに制御できる。例えば、中間より外層中のポリマーの薬剤の比が高くなるのは、時間の経過とともに減少するより早い初期の薬用量の結果である。ポリマーと溶媒と治療物質のいくつかの適当な割合を表1の表1に示す。

【0020】

【表1】

	溶媒	治療物質
ポリ(1-乳酸)	クロロホルム	デキサメタゾン
ポリ(乳酸-グリコール酸)	アセトン	デキサメタゾン
ポリエーテルウレタン	N-メチルピロリジン	トコフェロール (ビタミンE)
シリコーン接着剤	キシレン	デキサメタゾン -リン酸塩
ポリ(ヒドロキシブチレート- コヒドロキシ辛草酸エステル)	ジクロロメタン	アスピリン

プリン層を形成し、そしてフィブリンの第2の層を形成することによって達成できる。1つの方法は、フィブリン層が重合している間にフィブリノーゲンとトロンビンをステントに印刷し、重合フィブリン層に治療物質層を

40 印加し、そして治療物質とフィブリンを第2フィブリン層でヘパコートする。この方法によると、ステントによって供給する治療物質の量は、フィブリンと治療物質の複数の層を採用することによって制御できる。例えば、ステントにデキサメタゾンを含有するために、まずステント本体をフィブリノーゲン溶液(例えば、5mg/ml)で湿らせ、トロンビン溶液(例えば、1.2NIH単位/ml)で湿らせて、ステント表面にフィブリンを形成する。2~3分ぐらい後に、表面がまだ粘着性を有している間に、粘着性のフィブリンに公知の濃度のデク

50 サメタゾン粉末を印刷する。これは、延延フィブリン



13

上へ粉末を吹きかける等かなり多くの方法で実施できる。装置において約5分後に、デキサメタゾンコーティングしたステントには、フィブリンの第2の層をコーティングできるようにする。後述のように、これは金製で実施できる。更に他の方法では、本発明のこの実施形態は、水分分散可能（即ち可溶）な治療物質をフィブリンゲル溶液で分散し、この溶液をステント本体に印加することによって実行する。トロンピンをステント本体上のフィブリンゲルを重合させるために加え、それによってフィブリン基質に含まれる治療物質と共にフィブリンを製造する。それから第1のフィブリン層を、第2のフィブリンコーティングと共に脱ける。

【0022】用語「ステント」は、内腔器の処置される部位と接触させるいかなる装置をも意味し、内腔壁にフィブリンを配し、内腔壁にそれを保持させる。これは冠状動脈閉塞の処置及び肺動脈、胆管及び肺動脈の血管の閉塞が動脈瘤を誘発させるために、経皮的に供給する装置を特に含む。ステントは、その上へフィブリンが印加された下層の高分子可塑剤あるいは金属性の構造要素を有する。あるいはステントは、ポリマーと混ぜ合わされたフィブリンの合成物である。例えば、変形可能金属線ステントは、Wiktorの米国特許第4,886,062号で開示されたような以上のフィブリンの膜で上述のようにコーティングできる。即ち、フィブリンゲル溶液とフィブリンゲル凝固プロテインの溶液を加えることによって金属ワイヤにフィブリンを重合させる。あるいはフィブリン予備成形物例えば上述のように作られたフィブリンフィルム（即ち、Muller等特許で述べられているような鋳造フィルム）で取り囲むこともできる。それからステントとフィブリンをバルーンカテーテルの遠位端でワイヤに上へ巻き、血管形成術処置のような従来の経皮的な手段によって処置された狭窄が閉塞部位へ供給し、それからバルーンを膨張させて人体内部に接触させる。処置部位に本発明のフィブリンステントを渡し、カテーテルを引き出す。それゆえにステントは、処置部位における内腔の支持物と内腔壁にフィブリンをどめておく構造をも提供するようになる。図1は、バルーンカテーテル上にこの一般構造を有しているステントを示す。カテーテル10は、ステント20が配されたバルーン15を有し、ステント20は、フィブリン24をコーティングした変形可能金属部分22を有する。図2は、他のステント30を示し、フィブリンフィルム32は、ステント30にそれを付着する（例えばフレーム34のまわりをフィルム32で包む）ことによって下層の金属性のフレーム34に付着させ、フィルム32をフレーム34に固定している。即ち、フィルムはフレームに付着できるように粘着性を有するが、もし必要なら接着剤材も使用できる。そして処置部位へ供給されるまで、フィルム32はバルーン36とフレーム34上にとどまる。フィルム32は、好まし

14

くは、容易に広げて、処置時にステント30を内腔壁と接触しやすくなる折り目かひだを有し、フレーム34上を包む。

【0023】例えばまた、国際特許公開W091/12779 "Intraluminal Drug Eluting Prosthesis"「管腔内の薬剤溶出人工器具」で開示されたような、弾力がある高分子物質の自己膨脹ステントも使用できる。この公開特許では、フィブリンは、ステントの高分子物質内とステント上へコーティングあるいは合体されている。この構造のステントを図3で示す。ステント40は、第1の方向で螺旋に巻かれたフィラメント42の第1のセットと、フィラメント44の第2のセットとを有する。第2の方向で螺旋に巻かれたこれらのフィラメント42、44、フィブリン及び/または他のポリマーとフィブリンを混合したものである。他のポリマーとフィブリンの結合が、改良された機械的性質と各フィラメント42、44の経路可能性を与えている。フィブリン含有フィラメント42、44のための適当な材料は、ポリウレタンとフィブリンの架橋膜合体である。Solidani等の論文 "Bioartificial Polymeric Materials Obtained from Blends of Synthetic Polymers with Fibrin and Collagen" [フィブリンとコラーゲンの合成ポリマーの混合から得られた生物学的人工高分子物質] (International Journal of Artificial Organs (国際人工臓器学ジャーナル)、第14巻、第5号、1991年) 中の人工血管材料として使用されている他の生物学的安定あるいは生物学的腐食性ポリマーも使用できる。この構造のフィブリン含有ステントは、縦に伸張された状態でカテーテルの遠位端に付着させ、ステントの直径を減少させる。それからステントを、処置部位へカテーテルにより人体内部を通して供給し、そこでステントが内腔壁と接触するように拡張させるために、カテーテルから放出する。このようなステントを設置するための特別の装置が、Hullの米国特許第5,192,297号に開示されている。弾力がある金属ステントのような他の自己膨脹ステントも当業者には容易に想到でき、フィブリンをステントの下層構造にフィルム状に合体させ、あるいはステントの下層構造にフィルム状に脱けることもできる。

【0024】本発明に係るステントを製造するための好ましい方法を、図4〜10で説明する。Wiktorの米国特許第4,886,062号で開示されたタイプのステント50は、好ましくは硬質材料からなる管55に挿入されており、拡張されていないPTCAバルーンに適合するに十分な大きい内径を有するが、その内径は充分に膨らんだPTCAバルーンより小さい。カテーテル62に取り付けられているPTCAバルーン60と膨張線維

15

(図示せず)は、ステント50と管55に挿入される。食塩水で潤滑した約pH6.5のフィブリノーゲンと、トロンビンは、管55内の充填したバルーン60とステント50のまわりに挿入される。加えられたトロンビンの量は、重大でない。しかし好ましくは、約5分でフィブリン65はフィブリノーゲンを重合する。重合作用後に、フィブリンを好ましくは数時間、少なくとも1時間にわたって架橋させる。それからバルーン60を、バルーン60と管55の間のフィブリン65を圧縮するために膨らませる。その後、バルーン60をしぼませて、管55から取り除く。その結果生じるフィブリンステント70は、フィブリン65の非常に薄い弾性フィルムに組込まれたステント50を含む。それからフィブリンステント70を管55から取り除き、緩衝液で食塩水を洗浄する。

【0025】フィブリンステントはさらに、PPACKかヒルジンを有するトロンビンで中和させ、ヘパリンのような血液凝固阻害剤を加えるか、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニウムエタンスルホン酸(HBES)によって緩衝した血清溶液のような生物学的製剤で人体温度における培養によって架橋をさらに容易にし、あるいはグリセロールのような可塑剤を加える。その結果生じるフィブリンステントは、バルーン上に置くことができ、そしてクランプ加工によってバルーン上に固定できる。それから従来のように、人体腔内カテーテルを腔腔極より供給し、拡大させることができる。

【0026】好ましくは、ヘパリンを血栓症の防止や、術後のために効果的な量で栓込み前にステントに組み込む。例えば、フィブリンステントを、栓込み前の10〜30分にヘパリン溶液に浸す。ヘパリン浸漬処理は、約1,000〜25,000ヘパリン単位/mlの濃度を有するヘパリン溶液で行える。完全に重合される前に、フィブリン基質にヘパリンを組み込むことが望ましい。例えば、フィブリノーゲンとトロンビンが結合され、その結果生じるフィブリンが形成されたあとではあるが、フィブリノーゲンとトロンビンを結合してから2時間のうちに、フィブリンをヘパリンの溶液に浸す。フィブリン重合作用が完全であるので、フィブリン構造の完全性を損なうことがないようにヘパリンを約2,000ユニット/mlを含むヘパリン溶液にフィブリンを浸す。浸漬時間は、ヘパリン溶液の濃度とフィブリンで望まれるヘパリンの濃度に基く。しかしながら好ましくは、約10,000〜20,000単位/mlの濃度を有するヘパリンの溶液で、約1〜24時間の浸漬時間が採用できる。フィブリンへのヘパリンの組み込みのための更に他の方法では、ヘパリンは、フィブリノーゲンに対するヘパリンの比がヘパリンがフィブリンフィルムを割れないようなものであるかぎり、フィブリノーゲンあるいはフィブリノーゲンとトロンビンの初期混合物に

16

含まれる。一般的にはヘパリン約50〜500単位以下を、フィブリン0.003〜0.006グラムを含むステントに用いる。フィブリンにヘパリンを含ませるための更に他の方法では、粉末状のヘパリンを重合作用処理の間にステントへ振りかけ、補助的トロンビンとフィブリノーゲンをヘパリンのコーティングとして印加する。

【0027】上述の金属ステント部分は、フィブリンの管を作るために清潔され、フィブリンの管をバルーンカテーテル上に置き、そして人体腔内で拡張させる。永久に植え込む金属要素がないので、瘻管が人体腔内で完成するにつれてステントが生物分解する。金属構造のないステントのための十分な構造の支持体を可能とするためには、金属要素の代わりに、エラストン/フィブリン/コラーゲン/フィブロネクチンからなる支持要素が望ましい。所望であるならば、フィブリンゲルかフィブリノーゲンを、血管壁への接着性を改良するために、血管内に配置する直前にフィブリン管の外面に印加する。

【0028】フィブリンステントを作るための更に他の方法では、フィブリン、図11、12に示すような多量キャピティ金型で重合させる。金型100は、第1と第2の金型半部101、102と、金型ベース103の3要素からなる。一連のピン105〜108とねじ110〜113は一緒に嵌り型子を固定する。組立の黒、金型半部101、102は5つの金型キャピティ115a〜eを固定する。各金型キャピティ115a〜eの中央には金型ベース103で保持される対応するピン117a〜eが位置する。金型ベース103には、一連の横に伸びる道筋120a〜eがあり、金型キャピティを完全に充填できるようにするために、キャピティ115a〜eと連通する。成形面は、ピースパーツを成形後に金型キャピティから取り除けるように、PTFEのような高分子可塑性スリッパ塗料でコーティングする。図13は、成形作業後に金型半部101、102を取り除いた後の図12の金型ベース103を示す。ピン117a〜eは、成形されたフィブリン121a〜eで囲まれている。

【0029】図14を参照すると、成形処理中は、ステント125を金型100の金型キャピティ115aの1つに入れ、ピン117aがステント125の中空部の中心を占める。トロンビン130を有するフィブリノーゲン混合物は、フィブリノーゲン溶液とトロンビン溶液を滅菌注射器に入れて計量し、そしてプランジャーで注射器から押し出して溶液を混ぜることによって作られる。例えば、26mg/mlの濃度を有するフィブリノーゲン溶液0.5mlを、12N1H単位/mlの濃度を有するトロンビン溶液0.125mlと混ぜる。それから混合物130をキャピティ115aに満たし、ステント125を包むように注入する。それから混合物130を硬化させる。上述の混合物を伴う治療期間は、少なくとも2時間である。混合物130が凝固してから滅菌水を

17

金型100へ吹きかけることによってフィブリンの乾燥を防ぐ。硬化したときは、ス TENT 125と硬化した混合物130を含む予備成形物140は、金型ベース103を取り除き、ビン117aから成形された予備成形物140を引っぱるることによって金型100から取り除く。ビン117が、PTFEコーティングされているので、硬化した混合物130はビン117aに付着しない。予備成形物140は、プラスチックのビンセットを使用してビン117aの底から押し出して取り除くことができる。必要であれば、余分なフィブリンを、このときに予備成形物140から切り取ることができる。このトリミングは、フィブリンの強度が大きくなってから行ってもよい。その後、予備成形物140をさらに因子XIIIaのような架橋剤を含む緩衝液145で処理して架橋させる。例えば、橋接剤145を、pH7.4のトリム緩衝剤とし、予備成形物140を少なくとも5時間浸す。好ましくは、ヘパリン135の溶液を混合物130に含ませる。それからヘパリン135を含む混合物130を金型100のキャピタリ15aに注入して硬化させる。また、予備成形物140を金型100から取り除いた直後、予備成形物140をヘパリン溶液に浸す。架橋後、予備成形物140を第2の金型150のキャピタリで補助成形し、フィブリンス TENT 160を最終の形態とするために圧力155を印加する。例えば、金型をポリカーボネート管とし、予備成形物140をバルーンカテーテルのバルーンの上に置いて管内に挿入する。それからバルーンをゆっくり膨ませ、管の側面に対して予備成形物140を押し付ける。フィブリン膨張とフィブリンに掛かる圧力は、フィブリンの粘弾性によってフィブリンを伸張させかつ薄くする。フィブリンが脆い材料からなるので、緩慢な膨張によってフィブリンが裂けないようにすること及び生体内での膨張のための適当な寸法をス TENT と与えることは、膨張を制御するために重要である。例えば、予備成形物140を約2.7mmの内径とし、それは3.5mmバルーン上に配して3.4mm内径の金型150に入れる。約6気圧になるまで、バルーンを1気圧ずつゆっくり拡張させる。最終形状にフィブリンス TENT 160を固定するために、第2の金型150内で短時間圧力155をフィブリンス TENT 160に出ける。一般的には6気圧を30分間掛ければ十分である。バルーンの圧力を放出させると、バルーンとフィブリンス TENT 160を金型150から引き出すことができる。もしフィブリンス TENT 160をパッケージ化しかつ乾燥させるのであれば、真空乾燥、エタノール脱水、凍結乾燥のような公知の脱水処理170を行ない、保存と使用のためのパッケージ化180を行なう。一般的にはパッケージ化180した後、フィブリンス TENT 160のγ線が電子ビーム装置190を行なう。金属性のフレームを有するフィブリンス TENT は、この成形法によって容易に形成できる。

18

【0030】フィブリンス TENT の滅菌は、滅菌カウリスフリーの材料及び装置を用い、滅菌状態で加工することによって達成できる。滅菌加工条件には、標準的クリーンルーム内で装置を製造し、最終の滅菌段階で製造プロセスを終えることを含む。最終の滅菌は、好ましくはγ線による微生物DNAの破壊を引き起こすのに十分なレベルでの照射にパッケージ化された装置を露出することである。これは約2.5Mradのγ線量で達成できる。適当なガンマ線源としては、例えばコバルト60かセシウム137を採用できる。電子ビーム照射も用いることができる。放射線照射を行なう際のパッケージ化された装置は、脱水状態のパッケージ中にフィブリンス TENT と入れるか、あるいはフィブリンを最後まで100%の湿度環境に維持するウェットパッケージに入れるか、そのいずれでもよい。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係るフィブリンコーティングを含む金属性のス TENT を有するバルーンカテーテルの側面図である。

20 【図2】本発明に係るフィブリンフィルムを含む金属性のス TENT を有するバルーンカテーテルの側面図である。

【図3】本発明に係るフィブリンを含む高分子物質のス TENT の側面図である。

【図4】ス TENT とス TENT が挿入された固定窓の側面図である。

【図5】カテーテルのバルーンが挿入された図4の窓の側面図である。

【図6】ス TENT とカテーテルを含む図5の窓の部分断面図である。

30 【図7】フィブリンが加えられた図6の窓の部分断面図である。

【図8】バルーンを拡大させた図7の窓の部分断面図である。

【図9】図8の窓から取り除かれた状態のス TENT の側面図である。

【図10】カテーテルのバルーンに取り付けられた完成状態のス TENT の側面図である。

【図11】本発明に係るス TENT を作るための数値取金型の平面図である。

40 【図12】図11の金型の側面図である。

【図13】上半分を取り除いた図12の金型の側面図である。

【図14】図11、12の数値取金型を使用しているフィブリンス TENT を作るための処理のフローチャートである。

【符号の説明】

10 カテーテル

15 バルーン

50 20 ス TENT

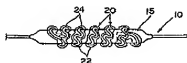
19

20

22 変形可能金属部分  
24 フィブリン  
30 ステント  
32 フィブリンフィルム  
34 フレーム  
36 バルーン  
40 ステント  
42、44 フィラメント  
50 ステント  
55 管  
60 バルーン  
62 カテーテル

65 フィブリン  
70 フィブリンステント  
100 金型  
101、102 金型半部  
103 金型ベース  
105~108 ビン  
110~113 ねじ  
115a~115e キャビティ  
117a~117e ビン  
120a~120e 通気道  
121a~121e フィブリン

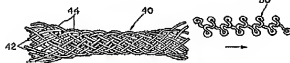
【図1】



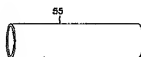
【図2】



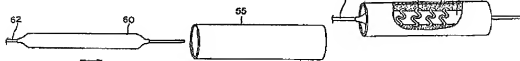
【図3】



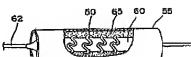
【図4】



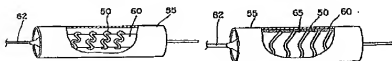
【図5】



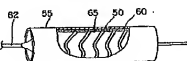
【図7】



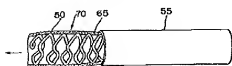
【図6】



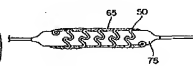
【図8】



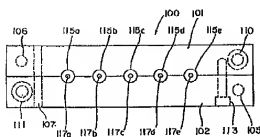
【図9】



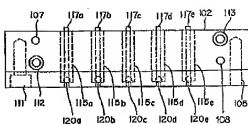
【図10】



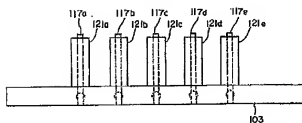
【図 1 1】



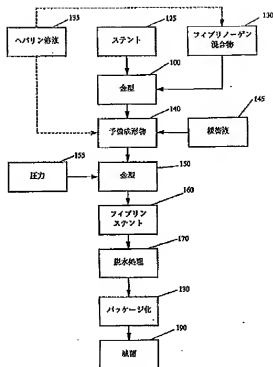
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 14】



フロントページの続き

(72)発明者 ロナルド ジェイ、タッチ  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55442 プ  
リモスフィティファースト アベニュー  
ノース 12330

(72)発明者 ロバート エス、シュワルツ  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55902 ロ  
チャスター オウダッツ レーン サウス  
ウエスト 1123